

Requested Patent: FR2581542A1

Title:

TOPICAL COMPOSITIONS INTENDED FOR SKIN TREATMENT CONTAINING
SALICYLIC ACID DERIVATIVES ;

Abstracted Patent: US4767750 ;

Publication Date: 1988-08-30 ;

Inventor(s):

JACQUET BERNARD (FR); LEVEQUE JEAN L (FR); HOCQUAUX MICHEL (FR);
LEGER DIDIER S (FR) ;

Applicant(s): OREAL (FR) ;

Application Number: US19860860434 19860507 ;

Priority Number(s): FR19850006953 19850507 ;

IPC Classification: ;

Equivalents:

BE904734, CA1257840, CH671154, DE3615339, GB2174906, IT1192001,
JP1989996C, JP62026224, JP7025680B, NL8601168

ABSTRACT:

Topical compositions intended for skin treatment and based on salicylic acid derivatives. The invention relates to topical compositions with a keratolytic and/or comedolytic effect, containing, in a carrier which is suitable for application to skin, at least one compound corresponding to the formula I: (I) in which R denotes a linear, branched or cyclized saturated aliphatic chain containing from 3 to 11 carbon atoms, an unsaturated chain containing from 3 to 17 carbon atoms and containing one or more conjugated or unconjugated double bonds, these various substituents being optionally substituted by one or more halogen atoms, by one or more trifluoromethyl groups, by one or more hydroxyl groups in free form or esterified with an acid containing from 1 to 6 carbon atoms or by a carbonyl group which is free or esterified with a lower alcohol containing from 1 to 6 carbon atoms, R' denotes a hydroxyl group or an ester group of formula: (II) where R1 denotes a saturated or unsaturated aliphatic group containing from 1 to 18 carbon atoms.

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 581 542**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **85 06953**

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 31/80, 7/48.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 7 mai 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP1 « Brevets » n° 48 du 14 novembre 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société anonyme dite : L'OREAL* — FR.

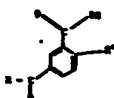
⑦2 Inventeur(s) : Bernard Jacquet, Jean-Luc Leveque, Mi-
chel Hocquaux et Didier Saint Léger.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Bureau D. A. Casalonga, office Josse et
Petit.

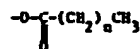
⑤4 Compositions topiques destinées au traitement de la peau à base de dérivés de l'acide salicylique.

⑤7 L'invention est relative à des compositions topiques à
effet kératolytique et/ou comédolytique contenant dans un
support approprié pour l'application sur la peau au moins un
composé répondant à la formule :



carbone;

R' représente une fonction hydroxyle ou une fonction ester
de formule :



comportant 2 à 16 atomes de carbone, la chaîne pouvant être
saturée ou insaturée et n ayant une valeur comprise entre 0 et
14.

FR 2 581 542 - A1

dans laquelle R représente une chaîne aliphatique saturée
ayant de 3 à 11 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou
cyclisée, une chaîne insaturée ayant de 3 à 17 atomes de
carbone portant une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées
ou non, ou bien un noyau aromatique lié au radical carbonyle
directement ou par l'intermédiaire des chaînes aliphatiques
saturées ou insaturées ayant de 2 à 7 atomes de carbone, ces
différents substituants peuvent être substitués par un ou plu-
sieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupements
trifluorométhyle, par un ou plusieurs groupements hydroxyle
sous forme libre ou estérifiée par un acide ayant de 1 à
6 atomes de carbone ou bien par une fonction carbonyle, libre
ou estérifiée par un alcool inférieur ayant de 1 à 6 atomes de

B

Compositions topiques destinées au traitement de la peau à base de dérivés de l'acide salicylique.

La présente invention a pour objet l'utilisation de dérivés de l'acide salicylique dans des compositions topiques destinées au traitement de la peau dans le domaine de la cosmétologie et de la dermatopharmacie.

On recherche en cosmétique des produits ayant une activité kératolytique, notamment dans les produits antipelliculaires, les compositions de traitement des peaux sèches, les masques de beauté et pour les procédés dits de "peeling". Ces produits tout en permettant l'élimination des peaux mortes ou hyperkératinisées ne doivent pas entraîner d'inflammation.

En dermatopharmacie, l'utilisation de produits kératolytiques et comédolytiques présente également un grand intérêt notamment dans le traitement des maladies affectant la couche cornée de l'homme ou de l'animal telles que les verrues, l'acné, l'eczéma, le psoriasis, les ulcères, etc.

Parmi les maladies de la peau, l'acné est l'une des maladies affectant le plus souvent et à des degrés divers, la population juvénile entre 15 et 30 ans. L'acné est dû essentiellement à l'accroissement, au moment de la puberté, de la production d'androgènes tels que la testostérone stimulant les glandes sébacées pour augmenter la production de sébum. On constate simultanément une hyperkératinisation du conduit folliculaire créant dans le follicule pilosébacé un environnement nutritif riche pour la flore bactérienne et favorable notamment à la prolifération de germes anaérobies diphtéroïdes tels que les Propionibacteria (Acnès, Granulosum, Avidum).

Si l'utilisation des produits kératolytiques présente un intérêt dans le traitement de l'acné, on recherche des moyens permettant simultanément d'avoir une action anti-bactérienne au niveau des souches bactériennes mentionnées ci-dessus, responsables de l'apparition ultérieure de l'inflammation.

L'acide salicylique est connu pour ses propriétés kératolytiques et il est généralement utilisé comme agent desquamant contre l'acné.

Il présente cependant l'inconvénient de nécessiter d'une part des quantités importantes pouvant entraîner des irritations cutanées et d'autre part de ne pas être bactériostatique à l'encontre des principaux germes du spectre de l'acné tel que Propionibacterium acnès.

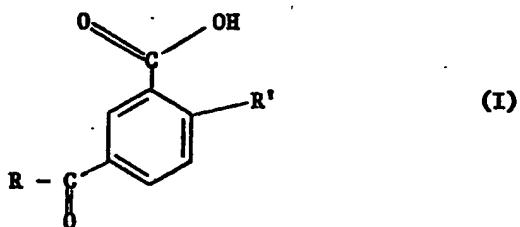
5 La demanderesse a découvert maintenant de nouveaux dérivés de l'acide salicylique substitué en position 5 présentant de façon surprenante une activité kératolytique supérieure à celle de l'acide salicylique à des concentrations nettement plus faibles et une activité bactériostatique spécifique et efficace à l'égard des principaux
10 germes de l'acné.

La présente demande a donc pour objet de nouvelles compositions destinées à être utilisées en cosmétique ou en dermopharmacie présentant des propriétés bactériostatiques et kératolytiques.

15 Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation et la préparation d'une telle composition à base de composés kératolytiques et/ou bactériostatiques sus-définis.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

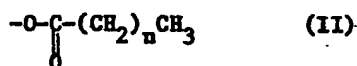
20 Les composés utilisés conformément à l'invention répondent à la formule générale :



25 dans laquelle R représente une chaîne aliphatique saturée ayant de 3 à 11 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou cyclisée, une chaîne insaturée ayant de 3 à 17 atomes de carbone, portant une ou plusieurs
30 doubles liaisons conjuguées ou non, ou bien un noyau aromatique lié au radical carbonyle directement ou par l'intermédiaire de chaînes aliphatiques saturées ou insaturées ayant de 2 à 7 atomes de carbone, les substituants ci-dessus peuvent être substitués par un ou plu-
35 sieurs atomes d'halogène ainsi que par des groupements trifluorométhyle, par un ou plusieurs groupements hydroxyle sous forme libre ou

estérifiée par un acide ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien par une fonction carboxyle, libre ou estérifiée par un alcool inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ces différents groupements pouvant être simultanément présents sur lesdits substituants.

5 R' représente un hydroxyle ou une fonction ester de formule :



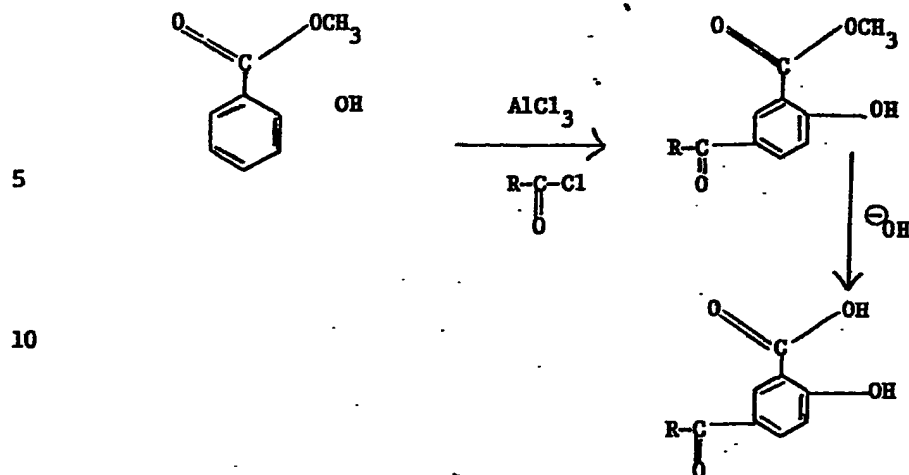
ayant de 2 à 16 atomes de carbone, la chaîne pouvant être saturée ou insaturée, n ayant une valeur comprise entre 0 et 14.

10 Les composés plus particulièrement préférés sont ceux dans lesquels R' désigne une fonction hydroxyle et R un groupement alkyle ayant de 3 à 11 atomes de carbone.

D'autres composés particulièrement intéressants sont ceux dans lesquels R représente une chaîne dérivée de l'acide linoléique, linoléique ou oléique.

15 Un autre groupe de composés particulièrement préférés est constitué par des composés dans lesquels R désigne une chaîne alkyle ayant de 3 à 11 atomes de carbone et portant un groupement carboxylique libre, estérifié ou salifié et R' désigne une fonction hydroxyle.

20 Certains de ces composés sont connus. Ces composés nouveaux ou connus peuvent être préparés par une réaction d'acylation du type FRIEDEL et CRAFTS entre un chlorure d'acide et l'ester méthylique de l'acide salicylique en présence d'un catalyseur tel que de préférence le chlorure d'aluminium anhydre. De telles réactions sont décrites particulièrement par OLAH, "FRIEDEL-CRAFTS and Related Reactions" Interscience Publishers, New York 1963-1964 ou par GORE, Chem.Rev. 55, 229-281 (1955) selon le schéma réactionnel suivant :



Activité antibactérienne

L'activité bactériostatique de ces composés a été déterminée selon les méthodes classiques sur les souches suivantes : P.Acnès, Granulosum, Avidum et Staphylococcus Epidermidis.

Ces souches présentent vis-à-vis de l'érythromycine (antibiotique de référence), une sensibilité comparable à celle exposée dans les Travaux de J.LEYDEN (J.AM.ACAD.DERMATO. 8.1.41-5, 1983) et peuvent être considérées comme représentatives de la population bactérienne standard rencontrée chez les acnéiques. Les solvants utilisables sont l'eau, un mélange d'eau et d'éthanol 20/80, le diméthylsulfoxyde (DMSO), un mélange eau/éthanol/propylène glycol 40/10/50. Les produits à étudier sont solubilisés dans un de ces solvants à une concentration de 4mg/ml. La solubilisation de certains produits sensibles à la lumière s'effectue en lumière jaune.

Deux techniques ont été utilisées :

1) une technique qualitative consistant à déposer 50 et 200 µg de produit sur un disque papier ou dans une cupule découpée dans la gélose ensemencée. 4 à 5 jours après l'incubation, l'éventuelle zone d'inhibition autour du disque ou de la cupule est mesurée et notée. Dans la négative, le produit est considéré comme inactif.

2) Une méthode quantitative, consistant à mettre en oeuvre la méthode classique de dilutions successives par moitié en utilisant le solvant à une dose fixe de 5% dans chaque cupule. On a déterminé de

cette façon la C.M.I. (concentration minimale d'inhibition) du produit, exprimée en $\mu\text{g/ml}$ correspondant à la première cupule où la croissance bactérienne est sensiblement diminuée par rapport au témoin germe. On a utilisé dans chaque expérience un témoin positif : l'érythromycine.

Ces résultats ont démontré une bonne activité antibactérienne à l'égard du spectre de l'acné des composés conformes à l'invention.

Activité comédolytique

L'activité comédolytique a été déterminée par des tests sur la souris Rhino en utilisant la technique de LOWE, et la technique histologique de BONNE et al. .

Cette expérimentation est effectuée sur la peau de souris Hairless Rhino préconisée comme modèle de screening d'agents comédolytiques par VAN SCOTT en 1972 et basée sur l'image histologique.

Cette technique a été reprise par BONNE proposant la quantification du test. La surface de la peau de la souris Rhino présente en effet des formations kystiques dont l'orifice étroit d , rapporté au diamètre du kyste D , définit selon BONNE un "profil comédonien" caractéristique. Sur la zone dorsale et intercapulaire, le rapport $\frac{d}{D}$ voisin de 0,4 à 0,7 chez le témoin s'élève après application topique de la substance à tester en solution à

$$r = \frac{d}{D} \geq 1$$

15 souris Hairless Rhino mâles ou femelles, âgées de 2 mois et demi au début de l'expérience, ont été réparties en trois lots :

le premier lot est traité par une solution acétonique de la substance à étudier à la concentration désirée. On applique 200 μl de solution sur le dos, 5 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines.

Le deuxième lot est traité par une solution acétonique du produit de référence à une concentration donnée.

Le troisième lot est traité par l'acétone.

24 heures après la dernière application, on sacrifie les souris par dislocation des vertèbres cervicales. Deux fragments de peau dorsale sont prélevés sur la zone traitée.

La technique histologique de BONNE consiste à fixer au KARNOVSKY, à post fixer dans le tétroxyde d'osmium déshydraté, puis à inclure dans l'Epon. Les blocs sont coupés à 2 μ m d'épaisseur. Les coupes sont colorées au bleu de toluidine et observées au microscope. La mesure de d (ouverture du comédon) et de D (diamètre du comédon) est effectuée avec un analyseur d'image semi-automatique.

La deuxième biopsie est traitée selon la technique de LOWE. Elle est mise dans une solution d'acide acétique à 0,5% à 4°C pendant une nuit. L'épiderme est séparé du derme, déshydraté et monté entre lame et lamelle dans de l'Aquamount. La surface moyenne des comédons est appréciée au moyen de l'analyseur d'image.

Les compositions topiques à effet kératolytique conformes à l'invention sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un support approprié pour l'application sur la peau au moins un composé répondant à la formule I défini ci-dessus dans des proportions suffisantes pour apporter l'effet kératolytique et/ou comédolytique souhaité.

Les proportions sont de préférence comprises entre 0,1 et 30% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions peuvent se présenter en particulier sous forme de gel, de crème, de lotion, de stick.

Elles peuvent contenir de l'eau, des solvants compatibles avec la peau tels que les alcools inférieurs en C_1-C_4 comme l'éthanol, l'isopropanol, des polyalcools tels que le propylèneglycol, la glycérine, ces solvants étant présents dans des proportions de 5 à 99 % en poids.

Ces compositions peuvent également contenir des épaississants, des adoucissants, des surgraissants, des émoullients, des mouillants, des agents de surface, des conservateurs, des anti-mousses, des filtres solaires, des huiles, des cires, des colorants et/ou des pigments ayant pour fonction de colorer la peau ou la composition elle-même, des conservateurs et tout autre ingrédient habituellement utilisé dans des compositions destinées à une application topique.

Des compositions particulièrement préférées sont des crèmes ou laits comprenant, en plus des composés définis ci-dessus, des alcools

gras, des alcools gras oxyéthylénés ou polyglycérolés, des esters d'acides gras, des huiles naturelles ou synthétiques, des cires.

Une forme de réalisation préférée de l'invention est constituée par des crèmes, gels, lotions destinés au maquillage, au traitement des peaux sèches, à des masques ou des compositions pour pelage ("peeling").

Une autre forme d'utilisation cosmétique est constituée par des lotions antipellliculaires.

Les compositions pharmaceutiques destinées au traitement des maladies de la peau, particulièrement préférées sont celles contenant des composés de formule I dans lesquels :

R' désigne une fonction hydroxyle, et

R une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée de 3 à 11 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène ou des groupements trifluorométhyle, ou encore des groupements hydroxyle ou carboxyle éventuellement estérifiés.

L'invention a également pour objet l'utilisation, dans la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'acné, d'un composé de formule I défini ci-dessus.

Dans le traitement de l'acné, les compositions conformes à l'invention sont appliquées 1 à 2 fois par jour dans des quantités suffisantes, de préférence comprises entre 2 et 10 mg/cm² de peau sur toutes les régions à traiter, et pendant une durée pouvant aller de 1 semaine à 3 mois.

Selon une forme de réalisation, les composés conformes de formule (I) peuvent être utilisés en association avec d'autres dérivés couramment employés dans le traitement de l'acné, tel que le peroxyde de benzoyle, les macrolides comme l'érythromycine, la clindamycine, la lincomycine; les caroténoïdes, l'azulène; les tétracyclines, les rétinoïdes.

Les compositions conformes à l'invention donnent également de bons résultats dans le traitement des hyperkératoses et sont utilisées sous des formes similaires à celles préconisées pour le traitement de l'acné.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLE DE PREPARATION APréparation de l'acide n-octanoyl-5-salicylique

a) dans 450 cm³ de CS₂ anhydre, on introduit 180 g de chlorure d'aluminium. La suspension agitée est maintenue à 5-10°C. On additionne, goutte à goutte, un mélange de 68,5 g de salicylate de méthyle et de 122 g de chlorure de l'acide caprylique en solution dans 150 cm³ de CS₂ anhydre. Le milieu est agité 16 heures à température ambiante.

La solution réactionnelle est versée sur 1,5 litre de glace et d'eau contenant 75 ml d'acide chlorhydrique concentré puis extraite à l'éther. La phase organique, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. On obtient 100 g de l'ester méthylique de l'acide n-octanoyl-5 salicylique avec un rendement de 80%. Le point de fusion est de 61°C après recristallisation dans l'éther de pétrole. Par chromatographie couche mince sur gel de silice avec CH₂Cl₂ comme éluant, on a une valeur : R_f = 0,8.

b) 80 g de l'ester méthylique de l'acide n-octanoyl-5 salicylique sont mis en suspension dans 375 cm³ d'éthanol. On ajoute 62,5 g de soude en solution dans 750 cm³ d'H₂O. La suspension est chauffée à 60°C pendant 5 heures. Après refroidissement, on additionne 130 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité blanc formé est filtré, lavé avec H₂O, séché sur P₂O₅, recristallisé dans 500 cm³ de dichlorométhane.

L'acide n-octanoyl-5 salicylique est obtenu avec un rendement de 85% (65 g). Le point de fusion est de 115°C. Les spectres de masse, et de RMN et l'analyse élémentaire confirment la structure.

Analyse élémentaire :

			C	H	O
30	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	Calculé	68,18	7,57	24,24
	M = 264	Trouvé	68,44	7,57	24,47

EXEMPLE DE PREPARATION BAcide (diméthyl-3,3 butyroyl)-5 salicylique

On utilise le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple A en partant du salicylate de méthyle et du chlorure de l'acide

t.-butylacétique. Le rendement en ester est de 70%, le rendement en acide est de 80%. Après recristallisation dans le toluène on a un point de fusion de 148°C.

Analyse élémentaire :

5			C	H	O
	$C_{13}H_{16}O_4$	Calculé	66,10	6,78	27,12
	M = 236	Trouvé	66,14	6,78	27,89

Les spectres de masse et de RMN sont conformes à la structure.

EXEMPLE DE PREPARATION C

10 Acide cyclobutyl carboxyl-5 salicylique

Ce composé est préparé selon le mode opératoire de l'exemple A en partant du salicylate de méthyle et du chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique. Le rendement en ester est de 57%, le rendement en acide est de 80%. On procède à la recristallisation dans un mélange H_2O /éthanol, le point de fusion est de 200°C.

Analyse élémentaire :

15			C	H	O
	$C_{12}H_{12}O_4$	Calculé	65,48	5,45	29,09
	M = 220	Trouvé	65,26	5,48	29,19

20 Les spectres de masse et de RMN sont conformes à la structure.

EXEMPLE DE PREPARATION D

Acide (carboxy-3 propionyl)-5 salicylique

On opère comme décrit dans l'exemple A en partant du salicylate de méthyle et du chlorure de l'acide carbométhoxy propionique. Le rendement en ester est de 21%, le rendement en acide de 81%. On recristallise dans l'acétone. Le point de fusion est de 205°C

Analyse élémentaire :

25			C	H	O
	$C_{11}H_{10}O_6$	Calculé	55,46	4,20	40,33
30	M = 238	Trouvé	55,38	4,38	39,95

Les spectres de masse et de RMN sont conformes à la structure.

EXEMPLE DE PREPARATION E

Acide (carboxy-8 octanoyl)-5 salicylique

On prépare ce composé comme décrit dans l'exemple A en partant du salicylate de méthyle et du chlorure du monométhylester de l'acide

35

azélaïque. Le rendement en ester est de 50% et le rendement en acide est de 85%. On procède à la recristallisation dans un mélange éther de pétrole/acétone, le point de fusion est de 152°C.

Analyse élémentaire :

5			C	H	O
	$C_{16}H_{20}O_6$	Calculé	62,33	6,49	31,17
	M = 308	Trouvé	62,20	6,52	29,81

Les spectres de masse et de RMN sont conformes à la structure.

EXEMPLE DE PREPARATION F

10 Acide (propyl-2 pentanoyl)-5 salicylique

On prépare ce composé par réaction de Friedel et Craft à partir de l'acide salicylique et du chlorure de l'acide propyl-2 pentanoïque. Le rendement en acide est de 52%. On recristallise dans l'éther de pétrole. Le point de fusion est de 118°C.

15 Analyse élémentaire :

		C	H	O
$C_{15}H_{20}O_4$	Calculé	68,18	7,57	24,14
M = 264	Trouvé	67,81	7,66	24,58

Les spectres de masse et de RMN sont conformes à la structure.

20 EXEMPLE DE PREPARATION G

Acide acétyloxy-2 n-octanoyl-5 benzoïque

1 g d'acide n-octanoyl-5 salicylique est mis en suspension dans 15 ml d'anhydride acétique. Après addition de 2 gouttes d'acide sulfurique concentré la solution est portée à 100°C pendant 15 minutes. La solution est versée sur 150 ml de glace pilée. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau de la phase organique, séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 1 g de produit cristallisé blanc. Le rendement est de 85%. La recristallisation s'effectue à partir d'un mélange toluène/éther de pétrole 50/50. Le point de fusion est de 130°C.

30 Analyse élémentaire :



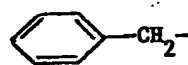
		C	H	O
$C_{17}H_{22}O_5$	Calculé	66,67	7,19	26,14
M = 306	Trouvé	66,61	7,21	25,98

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'activité antibactérienne a été déterminée sur Propionibac-
terium acnès. Suivant la méthode décrite ci-dessus, les résultats ont
été les suivants :

5

TABLEAU I

N°	R	R'	Concentration minimale inhibitrice (µg/ml)		
			Propionibac- terium Acnès PC 10	Propionibac- terium Acnès PC 37	ATCC 6919
10	1 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-$	OH	0,78/0,78	3,12/6,25	0,78/1,56
	2 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-$	OH	0,09/0,39	0,19/0,39	0,19/0,78
	3 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-$	OH	3,12/6,25	1,56/6,25	0,39/3,12
	4 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-$	$\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ 6	3,12/6,25	6,25/12,5	3,12/12,5
15	5 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-$	OH	25/50	25/12,5	12,5/12,5
	6 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$	OH	3,12/25	25/50	25/50
20	7 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	OH	3,12/12,5	25/50	25/25
	8 $\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	OH	50	100	100
	9 $\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{O} \end{array}$	OH	25/1,56/25	25/6,25/6,25	25/1,56/25
25	10 $\text{HO}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$	OH	100	100	100
	11 $\text{HO}-\text{C}-(\text{CH}_2)_7-$	OH	100	100	100
30	12 	OH	50/50	25/50	25/50
	13 	OH	25	100/50	50/25
	14 	OH	200/50	100/100	100/100
35	15 Acide salicylique		100/100	100/200	200

On note que l'acide salicylique n'a pas d'effet sensible sur le Propionibacterium acnès.

L'activité antibactérienne a été déterminée, également, pour certains composés sur Propionibacterium Granulosum; Propionibacterium Avidum et deux souches de Staphylococcus Epidermidis (TABLEAU II).

TABLEAU II - Concentrations inhibitrices minimales en $\mu\text{g/ml}$

N°	R =	R' =	Propionibacterium Granulosum	Propionibacterium Avidum	Staphylococcus Epidermidis STE 3	Staphylococcus Epidermidis STE 6
1	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-$	OH	1,56/3,12	3,12/0,78	12,5/1,56	12,5/1,56
2	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-$	OH	1,56/1,56	1,56/6,25	3,12/3,12	3,12/6,25
3	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-$	OH	5,25/12,5	3,12/25	50/50	50/50
4	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	25/6,25	25/1,56	50/50	50/100

Ces composés présentent une bonne activité sur les souches de Propionibacterium (Acnès, Granulosum et Avidum) impliquées dans l'acné. Leur activité est moindre pour les composés n° 3 et 4 sur les souches de Staphylococcus Epidermidis.

L'activité antibactérienne de deux compositions topiques anti-acnéïques contenant 1 et 3% d'acide n-octanoyl-5 salicylique selon la méthode de diffusion en pastilles dans un mélange éthanol/propylèneglycol, a été étudiée.

5 Les valeurs du tableau III représentent les zones d'inhibition en mm.

TABEAU III

10	G E R M E S	Composition à 1%	Composition à 3%
	PROPIONIBACTERIUM ACNES	17,5	36,6
15	PROPIONIBACTERIUM GRANULOSUM	12,2	> 40
	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	21,7	26
20	SARCINA LUTEA	13,6	20
	MICROCOCCUS FLAVUS	17,2	22
25	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	13,3	16,3
30	MICROCOCCUS LUTEUS	19,5	25,3

ACTIVITE COMEDOLYTIQUE

Elle est mesurée sur la souris Rhino comme décrit ci-dessus.
Les résultats figurent dans les tableaux ci-après.

TABLERAU IV

5

10

15

20

25

<u>Technique de Lowe</u>		
Groupes d'animaux (5 animaux)		Surface moyenne des comédons μm^2
1	- Témoins acétone "	250 06
	- Acide n-octanoyl-5 salicylique à 3% "	70 13
	- Peroxyde de benzoyle* à 6% "	83 32
2	- Témoins acétone "	110 60
	- Acide n-octanoyl-5 salicylique à 3% "	38 48
	- Peroxyde de benzoyle à 6% "	79 30

* Le peroxyde de benzoyle à 3% ne donne pas de résultats significatifs.

30

TABLEAU V

Technique histologique				
5	Groupes d'animaux (5 animaux)	d / μ m	D / μ m	$r = \frac{d}{D}$
	1 - Témoins acétone "	78,16	113,92	0,800
10	- Acide n-octanoyl-5 salicylique à 3% "	56,36	64,49	0,975
	- Peroxyde de benzoyle à 6% "	75,88	85,09	0,966
15	2 - Témoins acétone "	61,85	100,36	0,658
	- Acide n-octanoyl-5 salicylique à 3% "	50,97	43,35	1,323

20 On constate que l'activité comédolytique du composé testé à 3% dans l'acétone est similaire à celle du peroxyde de benzoyle à 6% dans le même solvant d'après le test sur souris Rhino.

EXEMPLES DE COMPOSITION

25 On a préparé les compositions suivantes :

EXEMPLE 1

Gel anti-acnéique

On a préparé la composition suivante :

30	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	3 g
	- Ethanol à 90°	50 g
	- Propylène glycol	45,5 g
35	- Klucel H.F. (hydroxypropylcellulose soluble vendu par la Société HERCULES)	1,5 g

EXEMPLE 2Crème anti-acnéique

On prépare la composition suivante :

5	- Stéarate de glycérol autoémulsifiable vendu sous la dénomination "Gelot 64" par la Société GATTEFOSSE	15 g
	- Huile de palme avec du polyéthylène glycol transestérifié, vendue sous la dénomination "Labrafil M 2130 CS" par la Société GATTEFOSSE	8 g
10	- Perhydrosqualène	10 g
	- Polyéthylèneglycol 400	8 g
	- Acide éthylène diamine tétracétique	0,05 g
	- Keltrol (polysaccharide à base de gomme de xanthane vendu par la Société KELCO)	0,25 g
15	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	2 g
	- Eau qsp	100 g

EXEMPLE 3Lotion anti-acnéique

On prépare la composition suivante :

20	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	2 g
	- Ethanol à 90°	60 g
	- Propylèneglycol	10 g
	- Glycérine	3 g
25	- Polyéthylèneglycol 400	3 g
	- Eau qsp	100 g

EXEMPLE 4Stick camouflant anti-acnéique

On prépare la composition suivante :

	- Cire de carnauba	6 g
5	- Ozokérite	6 g
	- Alcool cétylique	1 g
	- Lanoline	6 g
	- Agent anti-oxydant	0,1 g
	- Oxyde de titane	20 g
10	- Oxyde jaune et rouge de fer	4,5 g
	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	1,5 g
	- Perhydrosqualène qsp	100 g

Cette composition est utilisée comme produit de maquillage pour le traitement de l'acné.

- 15 Les compositions des exemples 1 à 4 qui précèdent sont utilisées en 1 ou 2 applications par jour sur les régions affectées par l'acné, pendant une durée de 1 semaine à 3 mois.

EXEMPLES POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERKERATOSE

20

EXEMPLE 5Onguent pour le traitement de l'hyperkeratose

	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	5 g
	- Vaseline	95 g

25

EXEMPLE 6Onguent pour le traitement de l'hyperkeratose

	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	5 g
	- Vaseline	47,5g
30	- Diméthyléther du polytetrahydrofuranne de viscosité 22 cps	47,5 g

EXEMPLE 7Onguent pour le traitement de l'hyperkeratose

	- Acide n-octanoyl-5 salicylique	10 g
	- Vaseline	45 g
5	- Cosbiol (Perhydrosqualène)	45 g

EXEMPLE 8Stick pour le traitement de l'hyperkeratose

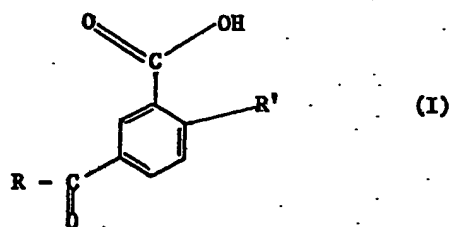
	- Acide n-octanoyl-5 salicylique micronisé	5 g
10	- Paraffine	30 g
	- Huile de paraffine	30 g
	- Vaseline	35 g

15 Ces compositions sont appliquées 1 à 2 fois par jour sur les parties affectées et pendant une durée de traitement de 1 semaine à 2 mois.

REVENDECATIONS

1. Composition topique à effet kératolytique et/ou comédolytique caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support approprié pour l'application sur la peau au moins un composé répondant à la

5 formule I :

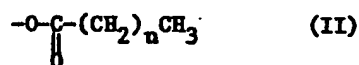


10 dans laquelle R représente une chaîne aliphatique saturée ayant de 3 à 11 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou cyclisée, une chaîne insaturée ayant de 3 à 17 atomes de carbone portant une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées ou non, ou bien un noyau aromatique lié

15 au radical carbonyle directement ou par l'intermédiaire des chaînes aliphatiques saturées ou insaturées ayant de 2 à 7 atomes de carbone, ces différents substituants pouvant être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupements trifluorométhyle, par un ou plusieurs groupements hydroxyle sous forme libre

20 ou estérifiée par un acide ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien par une fonction carboxyle, libre ou estérifiée par un alcool inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

25 R' représente une fonction hydroxyle ou une fonction ester de formule :



comportant 2 à 16 atomes de carbone, la chaîne pouvant être saturée ou insaturée et n ayant une valeur comprise entre 0 et 14.

30 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les composés de formule I sont choisis parmi les composés dans lesquels R' désigne une fonction hydroxyle et R un groupement alkyle ayant de 3 à 11 atomes de carbone.

35 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'on utilise des composés choisis parmi les composés de

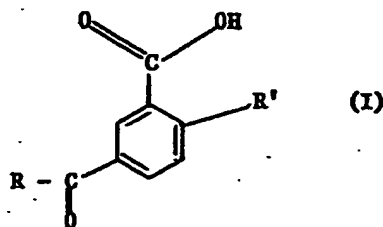
formule I dans lesquels R' désigne une fonction hydroxyle et R désigne un radical alkyle ayant de 3 à 11 atomes de carbone portant un groupement carboxylique libre, estérifié ou salifié.

4. Utilisation sous forme de gel, de crème, de lait, de stick, de lotion de la composition définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour le traitement cosmétique de la peau.

5. Utilisation du composé répondant à la formule I tel que défini dans la revendication 1 pour la préparation d'une composition destinée au traitement des maladies de la peau.

6. Utilisation du composé défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'acné.

7. Composition destinée au traitement des maladies de la peau caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support approprié pour l'application sur la peau au moins un composé répondant à la formule I :



dans laquelle R' désigne une fonction hydroxyle et R désigne un radical alkyle ayant de 3 à 11 atomes de carbone.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle contient en association avec le composé de formule (I), d'autres dérivés actifs choisis parmi le peroxyde de benzoyle, les macrolides, les tetracyclines, les caroténoïdes, les azulènes, les rétinoïdes.

9. Composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, 7 et 8, et mise en oeuvre dans les revendications 4 à 6, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,1 à 30 % de la substance active.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient, en plus des épaississants, des adoucissants, des surgraissants, des émoullissants, des mouillants,

des agents de surface, des conservateurs, des agents anti-mousses, des filtres solaires, des huiles, des cires, des colorants et/ou des pigments ayant pour fonction de colorer la composition ou la peau, des conservateurs et tout autre ingrédient habituellement utilisé
5 dans les compositions destinées à une application topique.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédente, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une crème à base d'alcools gras, d'alcools gras oxyéthylénés ou poly-
glycérolés, d'esters d'acides gras, d'huiles naturelles ou synthé-
10 tiques ou de cires ou de vaseline.